# 智能病理诊断技术应用与展望

冯尊磊[1,3]，俞晓天[1]，张秀明[2]
（1. 计算机科学与技术学院 浙江大学，浙江 杭州 310027；2. 医学院附属第一医院 浙江大学，浙江 杭州 310003；3. 软件学院 浙江大学，浙江 宁波 315048）

**摘要：**

近年来，中国癌症患病人数与死亡人数不断增多，已成为全球第一“癌症大国”。在癌症临床诊断中，病理诊断被视为“金标准”，对于癌症的诊断、治疗与预后分析均有重要的参考意义。然而，当前病理诊断主要依赖病理科医生，存在耗时久、主观性强、漏诊误诊等不足。随着人工智能与病理学的快速发展，智能病理诊断技术应运而生，为病理诊断提供了高效、客观、精准的辅助工具。当前智能病理诊断研究仍处于初级阶段，仍面临着精准性差、可解释性差、泛化性差等诸多挑战。针对上述挑战，通过在精细化、多模态、可解释、统一泛化、大模型等方向进行关键技术攻关，将有效推动智能病理诊断在临床场景的应用，可以有效延长了患者生成周期、提高患者生存率，推动健康中国的建设进程。

**关键词：**人工智能；病理图；智能诊断；恶性肿瘤
**中图分类号：**R73；TP399
**文献标志码：**A
**文章编号：**2096-5036(2024)01-0045-09
DOI：10.16453/j.2096-5036.202405

## 0 引言

近年来中国癌症患病人数不断增多,癌症新发病例与死亡人数位居全球第一。病理图作为各类恶性肿瘤诊断的“金标准”，对于癌症的诊断、治疗与预后分析均有重要的参考意义。然而，当前病理诊断主要依赖专业病理科医生，病理专业医生存在培养周期长的特点，快速增长的癌症病患带来医疗供需失衡的问题；此外，依赖人工诊断存在诊断耗时久、主观性强、漏诊误诊等不足。人工智能技术的快速发展，给病理图分析诊断提供了客观、精准、规范化的工具，能够加速病理诊断效率，辅助医生做出更加精准的诊断与治疗方案制定。智能病理诊断技术的研发，能够有效推动癌症诊疗水平的大幅提升，加快健康中国 2030 建设进程。

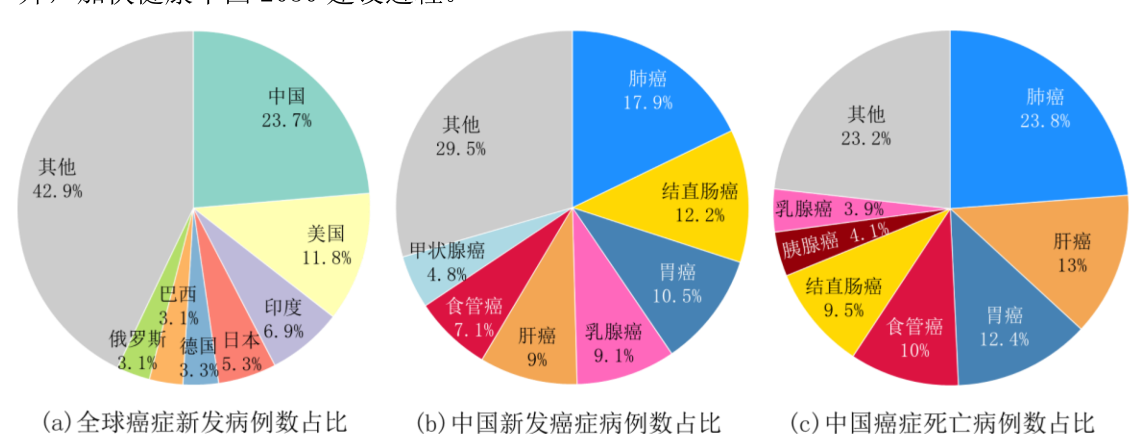



**图 1 2020 年中国癌症发病例数统计分析**

基金项目：本文系国家自然科学基金(62376248)阶段性成果。

# 1 中国癌症现状分析

根据最新公布的《2023 年度癌症报告》[1]以及世界卫生组织国际癌症研究机构发布的《2020 年全球最新癌症负担数据》[2]显示，2020 年全球癌症死亡病例 996 万例，其中中国癌症死亡人数 300 万，占癌症死亡总人数 30%，远超其他国家。2020 年中国癌症新发病例数 457 万，前十癌症排名为肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、食管癌、甲状腺癌、胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌，以上十种癌症占新发癌症数的 78%。2020 年中国癌症死亡人数前十的癌症分别是：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、神经系统癌症、白血病、宫颈癌，这十种癌症占癌症死亡总数的 83%，其中肺癌死亡人数遥遥领先，高达 71 万，占癌症死亡总数的 23.8%。

2020 年中国男性肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌仍为主要癌种，新发癌症病例数与死亡病例数分别占总数的 54%与 61%；其中，男性癌症新发病例数前三癌症为肺癌、胃癌与结直肠癌，肝癌排名第四，死亡病例数前三的癌症为肺癌、肝癌与胃癌。中国女性乳腺癌新发病例数超越肺癌，新发前三癌症类型为乳腺癌、肺癌、结直肠癌，发病人数占比 44.4%；女性死亡癌症类型前三为肺癌、结直肠癌与胃癌，乳腺癌排名第四。

近年来，我国恶性肿瘤的发病和死亡数不断增加，每年的医疗费用超 2000 亿，2023 年 12 月发表在《柳叶刀-公共卫生》上的 2005-2020 年中国癌症疾病负担报告显示[3]：2020 年中国癌症相关死亡人数 239.78 万，相比 2005 年增加了 21.6%。据近期统计显示男女癌症新发病例峰值均在 60~79 岁，随着我国人口老龄化的加剧，社会和经济正经历转型阶段，预计到 2040 年，相比于 2020 年癌症的负担将增加 50％，新发癌症病例数将接近 1000 万。过去的十多年中，癌症的生存率逐渐提高，目前我国癌症的五年相对生存率约为 40.5％，比起十年前提高了约 10%，但与发达国家相比仍存在很大差距。

造成癌症患者生存率低的主要原因是早期筛查诊断覆盖率低，晚期病理的诊治不规范。因此我国应扩大恶性肿瘤筛查和早期诊治的覆盖范围，规范临床诊治，推动抗癌创新药物的发展。在筛查、诊断、治疗、药物研发的全过程，需要借助人工智能最新技术，推动癌症诊疗与药物研发效率，为癌症的诊断与治疗提供高效、客观、精准的辅助工具。通过将智能技术与诊断、治疗相结合，可以有效减轻日益增多新发癌症病例带来的压力，保护人民的健康。

# 2 病理诊断面临挑战

病理诊断是通过对组织或细胞样本进行处理和观察，研究疾病变化的医学科学。它在绝大多数疾病中，特别是肿瘤疾病中扮演着重要角色，并被视为诊断的“金标准”。病理学诊断技术包括常规病理学和免疫组织化学检查，同时还有数字病理学、分子病理学、生物标记物检测和核型学检查等新技术的发展。病理诊断可以为医生提供疾病类型、性质和预后等信息，帮助制定个体化的治疗方案，促进患者康复和生活质量的提高。本文根据是否借助于人工智能技术，聚焦于临床诊断中恶性肿瘤诊断场景，介绍并分析传统癌症病理诊断与数字病理诊断现状与面临挑战。

## 2.1 传统癌症病理诊断面临挑战

传统病理诊断包含多个步骤：1）首先，通过活检或手术切除获取的组织或细胞样本，活检可以是针吸活检、切割活检或脱落细胞涂片等不同方法，手术切除则是去除局部肿瘤的整个组织；b)接着，采集的组织或细胞样本需要进行固定处理，通常是用一种叫做福尔马林的溶液进行固定；c)其次，固定的标本经过去水化、脱脂等处理后，用蜡进行包埋,包埋的组织标本使用专门的切片机切割成非常薄的切片，厚度通常在 4 至 5 微米之间,切片被放置在载玻片上，通常会产生数十到数百个切片；d)为了让细胞和组织在显微镜下更清晰可见，标本需要进行特定染色；e)之后，经过染色的标本会被放置

在显微镜下进行观察，病理学专家会仔细分析细胞和组织的形态、结构和细胞核的特征，以确定肿瘤的类型、分级和侵袭程度；d)最后，根据观察到的病理学特征，病理学专家会编写病理诊断报告，其中包含对癌症类型的描述、分级信息、组织侵犯情况、预后评估等细节，这个报告通常会提供给临床医师作为制定治疗方案和预后评估的依据。

传统病理诊断分析依赖专业医生经验进行诊断分析，存在多个方面的不足：1）主观性强、存在漏诊误诊：病理切片的评估和诊断需要依赖人工观察和判读，存在主观性和个体差异，即使是经验丰富的专业医生也可能面临诊断误差和漏诊的问题，可能因为病情复杂或者细微变化而导致诊断错误；2）超大病理图、诊断耗时耗力：单张病理图像素数为十亿级，是普通照片千倍以上，每个病理切片都需要进行详细的观察和分析，需要医生花费大量时间和精力进行判读，导致结果的获得速度较慢；3)医疗资源供需不平衡、医生经验不均衡：因地方经济与医疗水平发展的差异性，医疗行业长期存在优质医生资源分配不均，专业病理专家培养周期长，医生资源供需缺口大；此外，因病理诊断准确性和可靠性受到医生经验和培训水平的影响，新手医生可能缺乏经验，而老手医生可能因为个人偏好而造成诊断的不一致性。

总结而言，传统依赖专业医生的病理诊断分析存在主观性、耗时耗力、存在漏诊误诊、医疗资源供需不均衡等不足之处。

### 2.2 数字智能病理诊断面临挑战

癌症数字智能病理诊断是一种基于人工智能和数字化技术的新型癌症诊断方法，它结合了病理学和计算机科学的知识，旨在提高病理诊断的准确性、效率和可靠性。首先，通过数字化扫描和图像处理技术，将病理标本转化为高分辨率数字图像，实现了病理切片的远程储存和共享，这使得医生可以在任何地方使用计算机或移动设备对数字病理图进行分析和诊断；接着，借助机器学习和深度学习等人工智能技术，构建模型或算法对病理图像进行自动识别和分析，这些模型可以学习从大量的已知样本中提取有意义的特征，帮助医生自动检测识别病变并辅助诊断；此外，数字智能病理诊断还能有效结合临床数据、基因组学数据、影像数据等多源多模态数据，增强对肿瘤类型、分级和预后的判断。癌症数字智能病理诊断利用数字技术和人工智能技术实现了病理诊断的数字化和智能化，能够有效提升诊断的准确性、客观性、效率和个性化水平，对于改善癌症患者的治疗效果和生存率具有重要意义。

癌症数字智能病理诊断虽然有很多潜在的优势，但也面临诸多挑战：1）病理图超大尺寸、精细标注难，单张病理图尺寸平均在20万*10万像素左右，包含组织结构、细胞形态、侵袭情况等丰富信息，根据不同任务的需求，单张病理图的标注通常需要耗费数天的时间；此外，因癌变程度差异化、特征混合等特点，病变边缘区域专业医生也无法给出精细标注结果，不可避免地引入了不同层级的标注噪声；2）超大病理图中复杂、多层级特征难抽取，癌变区域的不规则、癌变细胞的多样化、扩散区域分散、血管零散众多等复杂特征，导致全局、组织分布、细胞等多层级癌变特征难以有效抽取，无法有效满足智能模型特征分析与学习需求；3）数据多样性导致模型泛化性差，病理图采集来自不同中心、采集设备的差异性、病理图染色制作过程的差异化、不同样本异质性等因素导致病理图样本具有多样性，如何基于多样性病理图样本获得精准、鲁棒、可泛化的智能模型是个较大的挑战；4）深度模型可解释性限制着在临床中应用，当前‘黑盒’深度模型可解释性较差，而医学临床诊断需要具备可解释性，二者间的冲突限制了基于深度学习的智能病理诊断在临床场景的应用；5）病理数据隐私和安全，数字化病理图包含患者的敏感信息，必须保证数据的隐私和安全，确保图像的安全传输和储存，以及合规的隐私保护措施，是数字智能病理诊断应用的重要挑战。

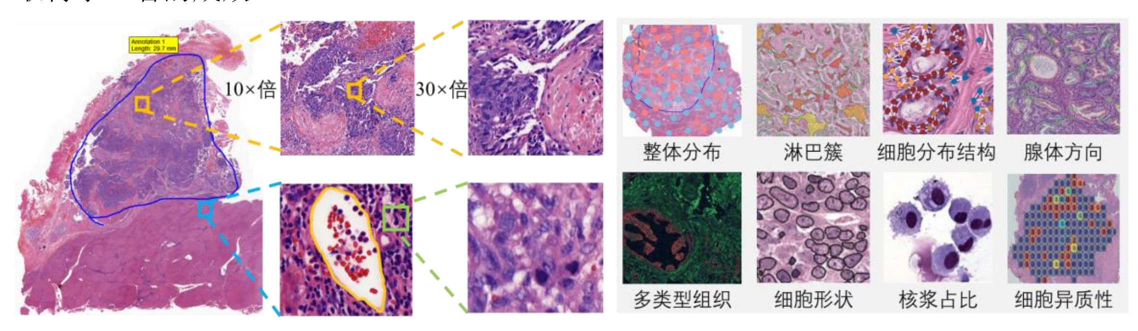
尽管数字智能病理诊断面临超大尺寸标注难、复杂特征难抽取、多样性影响泛化性、

不可解释限制临床应用、隐私信息安全保护等挑战，但是随着智能技术的发展和科研人员的不断努力，人工智能结合数字病理具有巨大的潜力，能够给癌症数字智能病理诊断带来颠覆性的发展和应用。

## 3 智能病理诊断技术发展现状

数字病理图和人工智能技术的迅猛发展，推动了智能病理诊断的快速发展。人工智能技术被广泛应用与数理病理图的诊断分析、预后预测、标志物发现、治疗方案辅助制定等任务，覆盖肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌等大部分恶性肿瘤，在不同的恶性肿瘤诊断分析上去的了不错的研究进展，少量智能病理诊断系统已被批准用于辅助临床诊断。然而，智能病理诊断技术在精准性、泛化性、可解释性等方面的不足，导致大部分智能诊断技术仍处于研究推进阶段，尚无法进行临床转化应用。

现有智能病理诊断按照采用技术的不同，可以分为传统机器学习相关、深度学习相关、大模型相关等几类。随着技术研究的深入，为结合病理图多层级特征特性，部分传统特征结合深度学习模型应用而生，在癌症诊断分析、预后预测、标志物发现等任务上取得了显著的成效。




(a)病理图级多尺度缩放局部示意图　　(b)病理图多层级、多类型特征样例

**图 2 多尺度病理图与多种特征样例图**

### 3.1 基于传统机器学习的病理图诊断技术

基于传统机器学习的病理图诊断分析通过专家先验知识设计特征抽取策略，然后结合传统机器学习方法对抽取到的特征进行建模，完成病变识别、预后预测等任务。因病理图包含复杂多层级特征，特征提取根据任务不同具有较大差异化，抽取的特征通常包含细胞核形状与大小、有丝分裂结构、细胞分布、淋巴簇、腺体结构与方向等特征[5]，这些特征主要用于癌症级别、预后分析等分类任务。根据不同的任务需求，需要结合专家先验知识进行特定特征的抽取，然后结合 SVM[6][7]、随机森林[8]、ELM[9]等分类器来实现癌变分级、预后分析等分类任务。一般而言，针对特定的癌症类型、特定的组织抽取的特征仅适用于特定任务，无法进行其他任务的泛化。

基于传统机器学习的病理图诊断方法将特征抽取和分类拆成两个部分，所抽取的特征需要依赖专家先验知识进行特征抽取算法的设计；此外，由于无法同时进行特征抽取与分类，无法抽取的针对任务最具判别性的特征。因此，基于传统机器学习的病理图诊断方法通常精准性较差，且在不同类型癌症、不同类型组织上泛化性较差。

### 3.2 基于深度学习的病理诊断技术

随着深度学习技术的快速发展，大量学者将各类深度学习技术应用于病理图的诊断分析。相比于传统机器学习方法需要预先抽取特征，基于深度学习的病理诊断方法采用端到端深度模型在大量数据上训练，能够抽取到任务导向的最具判别性的特征。所采用的深度模型包含卷积神经网络（Convolutional Neural Network, CNN）[10]、递归神经网络（Recurrent Neural Network, RNN）[11]、生成对抗网络（Generative Adversarial Network, GAN）[12]、图卷积神经网络（Graph Neural Network, GNN）[13]、Transformer[14]

等主流深度模型，能够有效覆盖癌变分级[13]、预后预测[17]、细胞分割[15]、血管分割[16]、微血管入侵识别[18]等癌变诊断分析任务。相比于基于传统机器学习的病理图诊断方法，基于深度学习的病理诊断方法能够取得更加精准的预测结果，且不再需要依赖专家知识进行特征抽取策略的设计。

然而深度模型需要依赖大量标注数据进行训练，获取病理图精细标注数据是十分耗时耗力的，且因病理图中病变边界模糊导致无法获取精细标注信息。针对标注信息难获取的挑战，诸多学者将无监督学习[16]、半监督学习[15]、迁移学习[19]、噪声标注学习[20]等方法，应用于智能病理图诊断分析任务中，一定程度缓解了样本少、标注不足的问题，但取得成效仍无法与基于大量数据全监督方法媲美。另一方面，'黑盒'深度模型导致智能模型预测结果不可解释，临床诊断需要诊断结果有据可循，不可解释性限制了智能模型在临床场景的应用落地。针对不可解释问题，部分学者将 CAM[21]、GradCAM[22]、LRP[23]等特征归因方法应用于智能模型诊断结果的分析，但因深度模型复杂结构、海量参数、繁杂连接等特性，归因结果可信性并不能从根本上保证智能模型预测结果的可信性。

### 3.3 传统特征结合深度模型诊断技术

虽然基于深度学习的病理诊断技术相比于基于传统的病理诊断技术能够取得更精准的预测结果，但因病理图超大尺寸、多层级繁杂特征的特点，导致模型预测结果无法满足实用需求；另一方面，'黑盒'深度模型抽取混合深度特征用于预测，不可解释性进一步阻碍了智能模型在临床场景落地应用。

针对上述两类挑战，部分学者开展了传统特征结合深度模型诊断技术研究[24]，通过预先抽取淋巴簇、间质分布、细胞核浆占比、细胞形状大小、组织分布结构、腺体方向结构等手工特征，结合卷积神经网络 CNN[10]、图卷积神经网络 GNN[13]、Transformer[14]等深度模型进行癌变分级[25]、预后预测[26]、癌变扩散分析[27]等任务。在特定癌症类型上，通过抽取任务高度相关的特征，上述传统特征结合深度模型诊断技术可以取得比端到端模型更加精准的预测结果。根本原因在于，预先抽取高度相关特征，去除病理图中大量冗余特征对模型预测性能的干扰。此外，传统特征结合深度模型诊断技术在癌症标志物挖掘方面取得了不错的成效[26][27]，基于预先抽取的可解释手工特征，结合模型归因技术能够有效定位到任务高度关联特征，为癌症标志物挖掘提供了高效、便捷范式。

### 3.4 基于大模型的病理诊断技术

随着大语言大模型 ChatGPT[28]、多模态大模型[29]等技术的涌现以及在各领域超出预期的成效,近期斯坦福大学医学院研究人员从医疗 Twitter 等公共论坛收集了 20 余万张病理图与对应文本描述[30]，并将 OPENAI 团队研发的视觉语言预训练模型 CLIP[31]应用在该数据集上进行微调，然后在不同组织类型病理数据集上验证了微调模型的零样本泛化能力以及在新任务上的迁移能力，实验结果显示通过大规模预训练，能够取得比现有大部分深度模型更好的准确性与泛化性。

该研究验证了大模型技术在病理图上的可信行以及较好的泛化性。大模型性能依赖大量、高质量的数据样本，然而因公共论坛收集病理图-文本数据集质量无法保证，其中包含大量低质量病理图、错误文本描述等噪声样本，导致微调的模型性能无法达到其他领域大模型取得的理想效果。另一方面，该研究仅将视觉语言对比预训练模型 CLIP[31]应用到病理图-描述样本对，并未设计与临床病理诊断任务相关模块，因此应用场景有限。进一步地，基于大模型在病理诊断中的研究与应用，需要结合病理图大尺寸、多尺度、多层级复杂特征等特性，以及临床场景应用任务，构建病理诊断分析领域专用大模型，满足病理学专家、临床医生、患者等不同人群需求，有效推动病理领域大模型在临床诊断、交互问答等场景落地应用。

## 4 智能病理诊断未来发展方向

智能病理诊断分析给癌症的诊断治疗提供了精准、高效、客观的辅助工具。但在可解释性、精准性、泛化性、落地应用性等方面仍存在不足。随着人工智能技术和病理学的快速发展，智能病理诊断分析正面临着众多新的机遇和发展方向，这些机遇将能够有效地推动智能病理诊断的实际应用并促进其推广。

1）**精细化智能病理诊断分析：**病理图中呈现出多种类型的组织，其中包括纤维组织、血管、浆细胞、淋巴、癌变细胞、巨噬细胞、红细胞以及腺体等，多类型的组织蕴含着宏观与微观多层级繁杂特征；此外，随着病理学的发展，更多与癌变关联的组织与细胞能够被通过染色或其他形式展现出来。然而，现有深度学习技术大多针对病理图直接抽取深度特征，导致模型精度受限、可解释性差等方面的不足。如何有效的抽取病理图中宏观与微观多层级特征，结合深度学习进行精准、客观、可解释诊断分析，精细化智能诊断方式将为病理科医生提供更详细的辅助诊断结果，有助于制定更个性化和精准的治疗方案。

2）**基于多模态的病理诊断分析：**除了病理图的诊断分析，智能病理诊断还可以结合其他模态信息进行多模态分析。这些额外的信息包括液体活检、DNA 测序、临床诊断信息以及不同类型的医学影像如 MRI 和 CT 等。不同类型的多模态数据提供了不同的视角、层级和粒度的癌变特征。有效挖掘病理图与这些多模态数据之间的关联性和互补性，实现多模态特征的高效融合，对于提高智能病理诊断的全面性和准确性至关重要。例如，利用液体活检数据可以提供组织内分子水平的信息，而 DNA 测序则可以揭示细胞基因组的变异情况。临床诊断信息可以提供患者的病史和症状，而医学影像数据则可以提供关于肿瘤的大小、位置和形态特征等信息。将这些多模态数据与病理图的诊断结果相结合，可以更全面地了解疾病的发展和转归。通过结合多模态数据，智能病理诊断可以从不同维度对疾病进行综合分析，可以提高恶性肿瘤诊断的准确性和全面性，为临床医生提供更好的辅助诊断工具，从而促进癌症的早期发现和治疗。

3）**可解释归因的病理诊断分析：**目前，智能病理诊断面临的一个重要挑战是“黑盒”深度模型的不可解释性，这与医学临床诊断和治疗所需的明确依据相矛盾。因此，如何利用可解释模型归因技术对智能诊断分析结果进行可靠的归因，是未来智能病理诊断分析的一个重要研究方向。研究可解释模型归因技术，可以确定智能病理诊断模型在做出特定诊断决策时所依据的具体特征和因素，这可以帮助临床医生了解模型的决策过程，增强他们对诊断结果的理解和信任；此外，针对病理图诊断分析的特点，研发推断透明的智能模型也是一个解决智能模型不可解释性问题的途径。突破当前智能模型不可解释性的挑战，能够提高病理诊断的准确性和可信度，有效推动智能病理诊断分析技术在临床场景中的应用。另一方面，传统的癌症标志物挖掘方法通常依赖于先验知识和人工设计的方法，其结果受限于先前的假设和限制。通过可解释归因技术结合大量病例数据的挖掘分析，可以发现潜在的、以往未被注意的癌症标志物，打破传统癌症标志物发现的局限性，有效建立癌症标志物挖掘的新范式，推动对癌症发生与发展机理深入探究。

4）**统一泛化的病理诊断分析：**精准、鲁棒的智能模型研发高度依赖病理图样本的质量，然而病理图因多种因素导致不同形式的差异化，包括不同癌症类型的差异、病理图像采集设备的差异、染色过程导致的颜色呈现差异以及病人个体化差异。为了应对差异化的病理图，当前智能模型的研发通常需要进行颜色的归一化，并针对不同癌症类型开发定向使用的智能模型。另一方面，不同类型的癌症之间往往存在一定的关联性，将不同类型的癌症的数据进行综合分析，建立统一的智能病理诊断分析方法，能够有效挖掘不同癌症之间的共性特征，提升智能病理诊断分析的精准性与鲁棒性。因此，突破各种差异带来的结果偏差挑战，充分利用大规模数据，挖掘不同癌症类型之间的关联性，建立统一泛化的智能病理诊断分析方法，是未来智能病理诊断的潜力研究方向之一。

5）**智能病理诊断大模型**：随着大语言模型、多模态大模型在智能问答、内容生成、内容理解、逻辑推断等任务上取得了里程碑式成果，诸多研究者将大模型技术应用在医疗诊断场景。与通用自然图片、常规医学影像数据不同，病理图具有超大尺寸、蕴含复杂特征等特性，同时缺少准确、精细化对应文本描述，这是病理诊断大模型面临的核心挑战；另一方面，大模型研究依赖海量数据样本，病理图超大尺寸、蕴含丰富特征为，开展智能病理诊断大模型研究奠定了充足的图像样本基础。因此，如何结合病理图特性，构建面向病理诊断的多模态基础模型框架，结合多层级表征抽取、迁移学习、病理诊断知识嵌入、病理图与文本知识对齐等关键技术，实现大模型在病理诊断效果与应用的突破，是智能病理诊断非常具有潜力的研究方向。通用大模型技术在现有任务上取得了惊人的成绩和泛化性能，预示着智能病理诊断大模型研发，能够有效支撑癌症精准诊断、罕见肿瘤诊断分析、肿瘤标志物的挖掘、治疗方案推荐等临床应用，对于推动癌症发病发生发展机制的深入探究具有深刻意义。

## 5 结束语

智能病理诊断技术的发展为中国癌症诊疗水平的提升提供了新的机遇。然而，目前的智能病理诊断技术仍面临精准性差、泛化性差、可解释性差等诸多挑战，限制了智能病理诊断技术在临床场景的进一步应用。针对智能病理诊断面临的挑战，未来应聚焦于精细化诊断、多模态融合分析、可解释性归因、统一泛化模型构建和大模型研发等潜力方向，投入大量人力、物力和科研力量，通过攻克上述研究方向中关键技术难题，不断改进升级智能病理诊断技术，才能实现其临床转化应用，并有效推动我国癌症诊疗水平的大幅提升，有效应对我国癌症病例数持续增长、死亡人数不断攀升的挑战。

## 参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.

[2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

[3] Qi J, Li M, Wang L, Hu Y, Liu W, Long Z, Zhou Z, Yin P, Zhou M. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data. Lancet Public Health. 2023 Dec;8(12):e943-e955. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00211-6. PMID: 38000889.

[4] Rongshou Zheng, Siwei Zhang, Hongmei Zeng, Shaoming Wang, Kexin Sun, Ru Chen, Li Li, Wenqiang Wei, Jie He, Cancer incidence and mortality in China, 2016, Journal of the National Cancer Center, Volume 2, Issue 1, 2022, Pages 1-9, ISSN 2667-0054, https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[5] Bera, K., Schalper, K.A., Rimm, D.L. et al. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol 16, 703–715 (2019). https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y

[6] Huang P, Lai Y H. Effective Segmentation and Classification for HCC Biopsy Images. Pattern Recognition, 2010, 43(4):1550-1563.

[7] Atupelage C, Nagahashi H, Yamaguchi M, et al. Computational Grading of Hepatocellular Carcinoma Using Multifractal Feature Description. Computerized Medical Imaging and Graphics, 2013, 37(1): 61-71.

[8] Xia B, Jiang H, Liu H, et al. A Novel Hepatocellular Carcinoma Image Classification

Method Based on Voting Ranking Random Forests. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2016: 2628463-2628463.
[9] Pang W，Jiang H，Li S. Sparse Contribution Feature Selection and Classifiers Optimized by Concave-Convex Variation for HCC Image Recognition. Biomed Research International, 2017:1-14.
[10] Feng S, Yu X, Liang W, Li X, Zhong W, Hu W, Zhang H, Feng Z, Song M, Zhang J, Zhang X. Development of a Deep Learning Model to Assist With Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol. 2021 Dec 1;11:762733. doi: 10.3389/fonc.2021.762733. PMID: 34926264; PMCID: PMC8671137.
[11] Bychkov, D., Linder, N., Turkki, R. et al. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer. Sci Rep 8, 3395 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-21758-3
[12] Kapil, A., Meier, A., Zuraw, A. et al. Deep Semi Supervised Generative Learning for Automated Tumor Proportion Scoring on NSCLC Tissue Needle Biopsies. Sci Rep 8, 17343 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-35501-5
[13] X. Yu, Z. Feng, X. Zhang, Y. Wang and T. Li, "Space and Level Cooperation Framework for Pathological Cancer Grading," 2022 IEEE International Conference on Visual Communications and Image Processing (VCIP), Suzhou, China, 2022, pp. 1-5, doi: 10.1109/VCIP56404.2022.10008824.
[14] Xiyue Wang, Sen Yang, Jun Zhang, Minghui Wang, Jing Zhang, Wei Yang, Junzhou Huang, Xiao Han, Transformer-based unsupervised contrastive learning for histopathological image classification, Medical Image Analysis, Volume 81, 2022, 102559, ISSN 1361-8415, https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102559.
[15] Z. Feng et al., Mutual-Complementing Framework for Nuclei Detection and Segmentation in Pathology Image, 2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV), Montreal, QC, Canada, 2021, pp. 4016-4025, doi: 10.1109/ICCV48922.2021.00400.
[16] Feng Z , Wang Z , Wang X ,et al. Edge-competing Pathological Liver Vessel Segmentation with Limited Label. AAAI Conference on Artificial Intelligence (AAAI) 2021.DOI:10.1609/aaai.v35i2.16221.
[17] R. J. Chen et al., "Pathomic Fusion: An Integrated Framework for Fusing Histopathology and Genomic Features for Cancer Diagnosis and Prognosis," in IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 41, no. 4, pp. 757-770, April 2022, doi: 10.1109/TMI.2020.3021387.
[18] S. Zhang et al., "A Loopback Network for Explainable Microvascular Invasion Classification," 2023 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Vancouver, BC, Canada, 2023, pp. 7443-7453, doi: 10.1109/CVPR52729.2023.00719.
[19] Xiangtong Du, Zhidong Liu, Zunlei Feng, Hai Deng, DataMap: Dataset transferability map for medical image classification, Pattern Recognition, Volume 146, 2024, 110044, ISSN 0031-3203, https://doi.org/10.1016/j.patcog.2023.110044.
[20] X. Yu et al., How to Prevent the Continuous Damage of Noises to Model Training?, 2023 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Vancouver, BC, Canada, 2023, pp. 12054-12063, doi: 10.1109/CVPR52729.2023.01160.
[21] B. Zhou, A. Khosla, A. Lapedriza, A. Oliva and A. Torralba, "Learning Deep Features for Discriminative Localization," 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Las Vegas, NV, USA, 2016, pp. 2921-2929, doi:

10.1109/CVPR.2016.319.
[22] Selvaraju, R.R., Cogswell, M., Das, A. et al. Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization. Int J Comput Vis 128, 336–359 (2020). https://doi.org/10.1007/s11263-019-01228-7
[23] Alexander Binder, Grégoire Montavon, Sebastian Lapuschkin, Klaus-Robert Müller, Wojciech Samek, Layer-Wise Relevance Propagation for Neural Networks with Local Renormalization Layers, Artificial Neural Networks and Machine Learning – ICANN 2016, 2016, Volume 9887. ISBN : 978-3-319-44780-3
[24] Song, A.H., Jaume, G., Williamson, D.F.K. et al. Artificial intelligence for digital and computational pathology. Nat Rev Bioeng 1, 930–949 (2023). https://doi.org/10.1038/s44222-023-00096-8
[25] Bulten, W., Kartasalo, K., Chen, PH.C. et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. Nat Med 28, 154–163 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01620-2
[26] Liang, J., Zhang, W., Yang, J. et al. Deep learning supported discovery of biomarkers for clinical prognosis of liver cancer. Nat Mach Intell 5, 408–420 (2023). https://doi.org/10.1038/s42256-023-00635-3
[27] Wu M, Zhu C, Yang J, Cheng S, Yang X, Gu S, Xu S, Wu Y, Shen W, Huang S, Wang Y. Exploring prognostic indicators in the pathological images of ovarian cancer based on a deep survival network. Front Genet. 2023 Jan 4;13:1069673. doi: 10.3389/fgene.2022.1069673. PMID: 36685892; PMCID: PMC9846244.
[28] Zhao, et al. A Survey of Large Language Models. ArXiv abs/2303.18223 (2023)
[29] Yin, Shukang, Chaoyou Fu, Sirui Zhao, Ke Li, Xing Sun, Tong Xu and Enhong Chen. A Survey on Multimodal Large Language Models. ArXiv abs/2306.13549 (2023)
[30] Huang, Z., Bianchi, F., Yuksekgonul, M. et al. A Visual–Language Foundation Model for Pathology Image Analysis Using Medical Twitter. Nat Med 29, 2307–2316 (2023). https://doi.org/10.1038/s41591-023-02504-3
[31] Radford, Alec, Jong Wook Kim, Chris Hallacy, Aditya Ramesh, Gabriel Goh, Sandhini Agarwal, Girish Sastry, Amanda Askell, Pamela Mishkin, Jack Clark, Gretchen Krueger and Ilya Sutskever. Learning Transferable Visual Models From Natural Language Supervision. International Conference on Machine Learning (2021).